

2/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009112460

WPI Acc No: 1992-239891/199229

XRAM Acc No: C92-107827

Compsn. for mouth wash and tooth paste - contains glycyrrhiza or its oil

soluble extract, for effective prevention or cure of tooth decay and periodontitis

Patent Assignee: SUNSTAR CHEM IND (SUNZ)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 4164021 | A | 19920609 | JP 90289447 | A | 19901026 | 199229 B |
| JP 2848688 | B2 | 19990120 | JP 90289447 | A | 19901026 | 199908 |

Priority Applications (No Type Date): JP 90289447 A 19901026

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|-----|----|-------------|----------------------------------|
| JP 4164021 | A | | 5 | A61K-007/26 | |
| JP 2848688 | B2 | | 4 | A61K-007/26 | Previous Publ. patent JP 4164021 |

Abstract (Basic): JP 4164021 A

The compsn. is used as mouth wash and toothpaste. It effectively

prevents or cures tooth decay and periodontitis with natural antimicrobial agent being compounded.

Dwg.0/0

Title Terms: COMPOSITION; MOUTH; WASHING; TOOTH; PASTE; CONTAIN;
GLYCYRRHIZA; OIL; SOLUBLE; EXTRACT; EFFECT; PREVENT; CURE; TOOTH;
DECAY;

PERIODONTAL

Derwent Class: B04; B05; D21; E15

International Patent Class (Main): A61K-007/26

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-A07F2; B12-A01; B12-D07; B12-L03; B12-L04;
D08-A; E10-E04M1; E31-N04D

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G031 G032 G033 G038 G039
G060 G820 H4 H405 H424 H5 H522 H8 J0 J013 J1 J112 J151 J5 J561

K0 L8

L814 L819 L822 L832 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M283

M320

M413 M510 M522 M530 M541 M781 M903 M904 P200 P911 P912 V0 V796
R03492-U 06384

Chemical Fragment Codes (M3):

02 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G031 G032 G033 G038 G039
G060 G820 H4 H405 H424 H5 H522 H8 J0 J013 J1 J112 J151 J5 J561

K0 L8

L814 L819 L822 L832 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M283

M320

M413 M510 M522 M530 M541 M781 M903 M904 P200 P911 P912 R03492-U
06384

Ring Index Numbers: 06384

Specific Compound Numbers: R03492-U

⑫ 公開特許公報(A) 平4-164021

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)6月9日

A 61 K 7/26

7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全5頁)

⑭ 発明の名称 口腔用組成物

⑯ 特 願 平2-289447

⑰ 出 願 平2(1990)10月26日

| | | | |
|---------|-----------|-----|-----------------|
| ⑱ 発 明 者 | 水 道 | 裕 久 | 大阪府河内長野市本町20-33 |
| ⑱ 発 明 者 | 蒔 野 | 智 穂 | 大阪府高槻市上土室2-10-1 |
| ⑱ 発 明 者 | 山 根 | 幸 恵 | 大阪府高槻市南平台1-6-5 |
| ⑱ 発 明 者 | 苗 代 | 英 一 | 大阪府大東市楠の里町6-15 |
| ⑲ 出 願 人 | サンスター株式会社 | | 大阪府高槻市朝日町3番1号 |
| ⑳ 代 理 人 | 弁理士 青山 葆 | | 外1名 |

明 細 書

1. 発明の名称

口腔用組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 甘草またはその同属植物の油溶性エキスを配合してなることを特徴とする口腔用組成物。

(2) 該油溶性エキスと α -メントールあるいは β -カルボンを配合した請求項(1)記載の口腔用組成物。

(3) 該油溶性エキ스가グラブリジンまたはグラブレンである請求項(1)または(2)記載の口腔用組成物。

(4) 該油溶性エキ스가リコカルコンAまたはリコカルコンBである請求項(1)または(2)記載の口腔用組成物。

(5) 該油溶性エキ스가リコクマロンである請求項(1)または(2)記載の口腔用組成物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、う蝕や歯周病の病原菌を抑制し、う蝕

や歯周病の予防および治療に有用な歯磨、マウスウォッシュ、バスタなどの口腔組成物に関する。

[従来の技術および課題]

う蝕や歯周病はある種の口腔内細菌による感染症であり、う蝕の原因菌としてはストレプトコッカス・ミュータンスがその代表的なものであり、歯周病の原因菌としてはバクテロイデス・ジジバリスに代表されるグラム陰性の嫌気性菌がその候補に挙げられている。このような観点から、う蝕や歯周病を予防あるいは治療する手段の一つとして、抗菌剤により病原菌を抑える試みがなされており、従来、クロルヘキシジンや塩化セチルピリジニウムなどの合成抗菌剤が歯磨やマウスウォッシュに配合され、その効果が確認されている。

しかし、これらの長期間の使用や、口中への適用を考えた場合、安全性の面から天然由来の抗菌剤を使う方が好ましいと考えられる。ところが、これまで、口腔内の病原菌に対する天然由来の抗菌剤の検討は十分にはなされていない。

近年、甘草抽出物に関する研究がすすむにつれ

て、各種フラボノイドを含有する油溶性画分に、酸化防止作用(特開昭58-217583号)、酵素阻害作用(特開平1-149706号)、抗菌作用(特開昭59-46210号)などの有用な作用が見い出されており、抗菌作用についての検討がなされている。しかし、抗菌作用については、これまで検討された菌種の範囲では、グラム陰性菌に対しての抗菌作用は低く(フラグランス・ジャーナル、6、122-125、1989)、口腔細菌に対する効果はほとんど検討されていない。特に、グラム陰性菌である歯周病原性菌に対する効果は全く不明である。

[課題を解決するための手段]

本発明者らは、これらの事情に鑑み、甘草の油溶性画分の歯周病の予防・治療への応用を種々検討した。その結果、甘草の油溶性エキス(以下、油溶性甘草エキスという)が意外にもグラム陰性嫌気性菌である歯周病原性菌のバクテロイデス・ジンジバリスに非常に強い抗菌活性を示すこと、および油溶性甘草エキスを少量の α -メントール

araleasis) などから得られる油溶性のエキスで、特に、根から抽出されるものが好ましい。これらの油溶性甘草エキスには有効成分として、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA、リコカルコンB、リコクマロンが含有されていることが判明しており、本発明においては、該油溶性甘草エキスとして、これら有効成分の1種または2種以上を高含量、例えば、エキス乾燥重量に基づいて0.5重量%以上含量するものを用いることが好ましい。また、該油溶性甘草エキスとして、これら有効成分の単離物ないしは濃縮物の1種または2種以上を用いてもよい。

該油溶性甘草エキスは、通常、甘草またはその同属植物、好ましくは、その根を有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルムなどで抽出することにより得られる。抽出原料は生、乾燥植物体いずれでもよく、また、植物体を水で抽出処理して甘味料等として有用なグリチルリチン等を抽出した残渣であってもよい。抽出操作は通常の有機溶媒による抽出

および/または α -カルボンを添加することにより、その抗菌活性が著しく高まり、バクテロイデス・ジンジバリスだけでなく、う蝕の原因菌であるストレプトコッカス・ミュータンスや歯肉炎の原因菌であるアクチノマイセス・ビスコーサスにも強い抗菌活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、油溶性甘草エキスを配合してなることを特徴とする口腔用組成物、好ましくは、該油溶性甘草エキスと α -メントールおよび/または α -カルボンを配合してなる口腔用組成物を提供するものである。本発明の口腔用組成物は、う蝕や歯周病の原因菌を著しく抑制し、これら疾患の予防や治療に非常に有用である。

本発明の口腔用組成物における抗菌成分として用いる油溶性甘草エキスは、甘草またはその同属植物、例えば、グリチリザ・グラブラ(*Glycyrrhiza glabra* Linne)、グリチリザ・インフラタ(*Glycyrrhiza inflata* Batalin)、グリチリザ・アラレアシス(*Glycyrrhiza*

に公知の方法を採用することができる。

本発明においては、該油溶性甘草エキスを口腔用組成物全量に対してエキス乾燥重量として、0.005~10重量%、好ましくは、0.005~5重量%配合することにより、所望の効果が得られる。

また、本発明においては、前記のごとく、 α -メントールおよび/または α -カルボンを配合することが好ましく、これにより、油溶性甘草エキスの抗菌活性が上昇する。 α -メントールおよび α -カルボンは、各々、口腔用組成物全量に対して、0.005~5重量%配合することにより、所望の抗菌活性上昇効果が発揮される。余りに多量の配合は口腔用組成物の香味に影響するので好ましくない。

本発明の口腔用組成物は常法にしたがって、歯磨、マウスウォッシュ、パスタ、チューインガム、キャンデー等の形態とすることができ、他の配合成分は特に限定するものではなく、通常、この種の組成物に配合されるものが使用できる。

[実施例]

つぎに、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。

実施例 1

甘草 (*Glycyrrhiza glabra* Linne) および甘草 (*Glycyrrhiza inflata* Batalin) の根 1 kg に無水エタノール 10 l を加え、還流下で 5 時間抽出を行った。得られた抽出液を減圧濃縮し、乾燥後残渣に酢酸エチル 10 l を加え 5 時間抽出を行った。酢酸エチル抽出液を減圧濃縮、乾燥してそれぞれ約 30 g のエキス A および B を得た。

それぞれエキス A およびエキス B の代表的フラボノイドの含有率を HPLC で定量した結果、以下の通りであった。

エキス A: グラブリジン約 10%、グラブレノ約 3%

エキス B: リコカルコン A 約 20%、リコカルコン B 約 1.5%

実施例 2

甘草 (*Glycyrrhiza araleasis*) の根 2 kg に、

| 精製水 | 残 |
|-----|--------|
| 合 計 | 100.0% |

実施例 4

油溶性甘草エキス C と β -メントールを配合したマウスウォッシュをつぎの処方で作成した。

| | |
|----------------|-------|
| エチルアルコール | 15.0% |
| ソルビット | 10.0 |
| クエン酸 | 0.05 |
| クエン酸ナトリウム | 0.2 |
| 安息香酸ナトリウム | 0.2 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 0.2 |
| サッカリンナトリウム | 0.05 |
| 青色 1 号 | 0.001 |
| 油溶性甘草エキス C | 0.02 |
| β -メントール | 0.05 |

| 精製水 | 残 |
|-----|--------|
| 合 計 | 100.0% |

実施例 5

つぎに示す組成で常法に従いチューインガムを調製した。

ヘキサン:エタノール = 2:1 の混合溶媒 10 l を加え、還流下 2 時間抽出を行った。抽出液を減圧濃縮後乾燥し、約 40 g のエキス C を得た。

エキス C は代表的フラボノイドとしてリコクマロン約 2% を含有していた。

実施例 3

油溶性甘草エキス A と β -カルボンを配合した練歯磨をつぎの処方で作成した。

| | |
|----------------|------|
| 水酸化アルミニウム | 4.5% |
| カラギーナン | 0.5 |
| アルギン酸ナトリウム | 0.5 |
| ゼラチン | 0.3 |
| プロピレングリコール | 3.0 |
| ソルビット液 | 3.0 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 1.2 |
| ラウリン酸ジエタノールアミド | 1.5 |
| サッカリンナトリウム | 0.1 |
| 油溶性甘草エキス A | 0.1 |
| β -カルボン | 0.5 |

| | |
|----------------|--------|
| チューインガムベース | 20% |
| 粉 糖 | 51.15 |
| ブドウ糖 | 1.0 |
| 水 飴 | 1.8 |
| 油溶性甘草エキス B | 0.05 |
| β -メントール | 0.8 |
| 合 計 | 100.0% |

実施例 6

つぎに示す組成で常法に従いハードキャンデーを調製した。

| | |
|---------------|--------|
| グラニュー糖 | 46.8% |
| 水 飴 | 52.34 |
| クエン酸 | 0.3 |
| 油溶性甘草エキス A | 0.03 |
| 〃 C | 0.03 |
| β -カルボン | 0.5 |
| 合 計 | 100.0% |

試験例 1

実施例 1 および 2 で抽出した油溶性甘草エキス A、B、C、 β -メントールおよび β -カルボンの

3種の口腔内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)をブレイン・ハート・インフュージョンブロス(BHIブロス)を用いる液体培地希釈法により求めた。なお、陽性対照として抗菌剤である塩化セチルピリジニウムを用いた。約 10^8 個/μlに調製した細菌懸濁液と、種々濃度に調製した各被験薬剤をBHIブロス中で混合し、37℃、48時間嫌気培養(H₂10%、CO₂5%、N₂85%)後、細菌の発育の有無を肉眼で判定した。発育が認められない最小濃度をMIC (μg/μl)とした。結果を表1に示す。

表1

| 菌株 | 塩化セチル ピリジニウム | 油溶性甘草エキス | | | | Q-メントール | Q-カルボン |
|----------------------------------|-----------------|----------|------|------|------|---------|--------|
| | | A | B | C | | | |
| ストレプトコッカス・ ミュータンス IFO13955 | 0.78 | 50 | 50 | 100 | >800 | >800 | |
| 777/マイセス・ ビスコーサス T14V | 0.39 | 12.5 | 25 | 50 | >800 | >800 | |
| ハクテロイデス・ ジジバリス 381 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | >800 | >800 | |

最小発育阻止濃度: μg/μl

表2

| 香料成分 | ストレプトコッカス・ ミュータンス IFO13955 | | ハクテロイデス・ ジジバリス 381 | |
|-------------|----------------------------------|------|--------------------------|------|
| | エキSA | エキSB | エキSA | エキSB |
| 無添加 | 50 | 50 | 3.13 | 6.25 |
| Q-メントール | | | | |
| 100 μg/μl | 12.5 | 12.5 | 0.78 | 1.56 |
| 500 μg/μl | 6.25 | 6.25 | 0.39 | 0.39 |
| Q-カルボン | | | | |
| 100 μg/μl | 25 | 25 | 1.56 | 1.56 |
| 500 μg/μl | 12.5 | 12.5 | 0.78 | 0.78 |
| 777/マイセス | | | | |
| 500 μg/μl | 50 | 50 | 3.13 | 6.25 |
| マイセス・ビスコーサス | | | | |
| 500 μg/μl | 50 | 50 | 3.13 | 6.25 |
| バニリン | | | | |
| 500 μg/μl | 50 | 50 | 3.13 | 6.25 |

抗菌活性を示す最小濃度: μg/μl

油溶性甘草エキスA、B、Cはいずれも供試した菌株に対して3.13~100 μg/μlの範囲で抗菌活性を示した。特に、グラム陰性の嫌気性菌であるバクテロイデス・ジジバリスに対しては3.13~6.25 μg/μlのMICであり、優れた抗菌活性を示した。しかし、その活性は塩化セチルピリジニウムに比べ低かった。一方、Q-メントールおよびQ-カルボンには使用した濃度範囲では抗菌活性は認められなかった。

試験例2

Q-メントール、Q-カルボンなど香料成分の存在下、油溶性甘草エキスAおよびBの口腔内細菌に対する抗菌活性を検討した。100 μg/μlあるいは500 μg/μlの香料成分を含むBHIブロスに種々の濃度の甘草エキスを添加し、試験例1と同様に植菌・培養後、生育の有無を判定した。結果を表2に示す。結果は各香料成分の存在下抗菌活性を示す最小濃度の甘草エキス量 μg/μlで示した。

表2のごとくQ-メントールおよびQ-カルボンの存在により甘草エキスA、Bの抗菌活性は著しく増大した。一方、その他の香料成分は甘草エキスの抗菌活性には影響を与えなかった。

試験例3

実施例4の処方に従い、油溶性甘草エキスCとQ-メントール配合のマウスウォッシュ(被験品)を作成した。一方、Q-メントールの代わりに同濃度のバニリン配合のマウスウォッシュ(対照品1)および油溶性甘草エキスC無配合のマウスウォッシュ(対照品2)を作成し、抗菌活性を比較した。BHI寒天培地を加熱滅菌後50℃に冷却し、これにあらかじめBHIブロスで培養したアクチノマイセス・ビスコーサスT14V菌液を約 10^8 個/μlとなるよう添加し、ただちに直径90mmの滅菌シャーレに10μlずつ分注し、固化した。この平板上に内径8mm、高さ10mmの円筒を立て、中に前記3種のマウスウォッシュを満ちし、37℃、48時間嫌気培養後、細菌の生育していないゾーン(阻止円)の直径を測定し抗菌活性を判定し

た。

結果を表3に示す。

表 3

| | 被験品 | 対照品 1 | 対照品 2 |
|--------|-----|-------|-------|
| 阻止円の直径 | 15 | 8 | 0 |
| (mm) | | | |

表3のごとく、油溶性甘草エキスを含まない対照品2には全く阻止円が認められなかった。一方、対照品1では円筒の内径部分のみに阻止円がみられたのに対し、甘草エキスCとL-メントールの両者を配合した被験品では大きい阻止円が形成され、強い抗菌活性を示した。

〔発明の効果〕

本発明によれば、天然由来の抗菌剤を配合した、う蝕あるいは歯周病の予防あるいは治療にすぐれた効果を発揮する口腔用組成物が得られる。

特許出願人 サンスター株式会社

代理人 弁理士 青 山 稔 ほか1名